

Aus dem Pharmakologischen Institut der  
Universität Düsseldorf  
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

---

Der Einfluß von Amilorid, Triamteren und  
Nifedipin auf die positiv inotrope und  
toxische Wirkung des Digoxins und g-Strophanthins  
am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchens.

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der  
Universität Düsseldorf  
vorgelegt von Dieter Lipke  
und  
Klaus von Pöncet

1978

1979





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Pharmakologischen Institut der  
Universität Düsseldorf  
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

---

Der Einfluß von Amilorid, Triamteren und  
Nifedipin auf die positiv inotrope und  
toxische Wirkung des Digoxins und g-Strophanthins  
am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchens.

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der  
Universität Düsseldorf  
vorgelegt von Dieter Lipke  
und  
Klaus von Poncet

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Düsseldorf

Der Dekan  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Düsseldorf  
gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent  
gez.: Prof. Dr. Greeff  
Korreferent  
gez.: Prof. Dr. Zimmermann

|      |                                                                                           |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.   | EINLEITUNG                                                                                | 1  |
| II.  | METHODIK                                                                                  | 3  |
|      | 1. Versuche am isolierten Meerschweinchenvorhof                                           |    |
|      | 2. Verwendete Lösungen und Substanzen                                                     |    |
|      | 3. Statistik                                                                              |    |
| III. | ERGEBNISSE                                                                                | 5  |
|      | <u>1. Versuche mit Amilorid</u>                                                           |    |
|      | A) Die Eigenwirkung von Amilorid                                                          | 5  |
|      | B) Der Einfluß von Amilorid auf die Kontraktionskraft und Toxizität des g-Strophanthins   | 7  |
|      | C) Der Einfluß von Amilorid auf die Kontraktionskraft und Toxizität des Digoxins          | 13 |
|      | <u>2. Versuche mit Triamteren</u>                                                         |    |
|      | A) Die Eigenwirkung von Triamteren                                                        | 19 |
|      | B) Der Einfluß von Triamteren auf die Kontraktionskraft und Toxizität des g-Strophanthins | 22 |
|      | C) Der Einfluß von Triamteren auf die Kontraktionskraft und Toxizität des Digoxins        | 29 |
|      | <u>3. Versuche mit Nifedipin</u>                                                          |    |
|      | A) Der Einfluß von Nifedipin auf die Kontraktionskraft und Toxizität des g-Strophanthins  | 34 |
| IV.  | DISKUSSION                                                                                | 39 |
| V.   | ZUSAMMENFASSUNG                                                                           | 41 |
| VI.  | LITERATURVERZEICHNIS                                                                      | 43 |
| VII. | LEBENSÄUFE                                                                                | 46 |



## I. EINLEITUNG

Zur Unterstützung der Digitalistherapie werden heute bei der Behandlung der Herzinsuffizienz vielfach Diuretika verwendet. Dabei entsteht bei der Anwendung der Saluretika aus der Reihe der Benzothiadiazide oder deren Homologen die Gefahr eines Kaliumverlustes mit dem Auftreten einer Hypokaliämie und einer damit verbundenen Steigerung der Toxizität der herzwirksamen Glykoside. Dies läßt sich durch eine Kombination der herzwirksamen Glykoside mit "kaliumsparenden" Diuretika von der Art des Triamterens oder des Amilorids verhindern. Neuere Untersuchungen ergaben, daß diese beiden Diuretika offenbar aber noch eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel besitzen.

CHAPELLE und CHICHE haben bereits 1973 Amilorid klinisch bei der Glykosidtherapie der Herzinsuffizienz mitbenutzt und dabei beobachtet, daß Amilorid zu einer Verringerung der Kaliumverarmung führte.

SELLER et al. (1971) und WEBER (1972) stellten bei Hundenversuchen fest, daß Amilorid und Triamteren die durch Acetylstrophanthidin hervorgerufenen Kaliumverluste des Herzens abschwächen oder verhindern können. Versuche am isolierten Papillarmuskel des Meerschweinchens ergaben, daß die Refraktärperiode und die Aktionspotentialdauer nach Amilorid und Triamteren verlängert wurden (LÜDERITZ et al. 1974 und 1975). GREEFF und KÖHLER berichteten 1975, daß am isolierten

Vorhofpräparat des Meerschweinchens Amilorid und Triamteren die Kontraktionsfrequenz senken. Die Kontraktionskraft wurde durch Amilorid vermindert und durch Triamteren erhöht. Es konnte dabei aber nicht geklärt werden, ob Amilorid und Triamteren die Toxizität der herzwirksamen Glykoside nur aufgrund einer unspezifischen, antiarrhythmischen Wirkung vermindern, oder ob sie spezifische Digitalisantagonisten sind.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde an isolierten Vorhofpräparaten des Meerschweinchens in zwei Versuchsreihen der Einfluß des Amilorids bzw. Triamterens auf die Kontraktionskraft und die Toxizität verschiedener Glykoside untersucht.

In einer dritten Versuchsreihe wurden entsprechende Untersuchungen mit Nifedipin und g-Strophanthin durchgeführt.

Nach FLECKENSTEIN et al. (1972) hemmt Nifedipin den Eintritt von extrazellulärem  $\text{Ca}^{++}$  durch die Zellmembran und den Austritt von  $\text{Ca}^{++}$  aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zellplasma, wo es für die Aktivierung der Myofibrillen notwendig ist. Es führt somit zu einem intrazellulären Mangel an  $\text{Ca}^{++}$ ; dies bedeutet für den Herzmuskel einen negativ inotropen Effekt und für die Blutgefäße eine Vasodilatation.

## II. METHODIK

### 1. Versuche am isolierten Meerschweinchenvorhof

Die Versuche wurden an elektrisch gereizten linken und an spontan schlagenden rechten Vorhofpräparaten männlicher Meerschweinchen (300-500 g Körpergewicht) durchgeführt.

Die Vorhöfe wurden auf einer Platinelektrode fixiert und in einem 80 ml fassenden Badgefäß mit Krebs-Henseleit-Lösung bei 31°C. suspendiert. Die elektrische Reizung erfolgte mit Rechteckimpulsen mit einer Impulsdauer von 4 msec, einer Frequenz von 1 Hz und einer Stromstärke, die um ca. 30% über der Schwellenstromstärke lag. Die Registrierung der Kontraktionskraft erfolgte bei einer Vorbelastung von 1 g isometrisch über Statham-UC 2-Zellen auf einem Hellige-Schreiber. Die Glykoside wurden mit einer Infusionspumpe kontinuierlich in das Badgefäß infundiert.

Die Infusionsgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß nach etwa 25 min. das Maximum der positiv inotropen Glykosidwirkung erreicht wurde.

G-Strophanthin wurde mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/Std. und Digoxin mit einer Geschwindigkeit von 2,25 ml/Std. infundiert.

### 2. Verwendete Lösungen und Substanzen

Die Krebs-Henseleit-Lösung hatte folgende Zusammensetzung (mMol/l):

KCl 4,695; NaCl 118,04;  $MgSO_4$  1,635;  $NaHCO_3$  24,877;  
 $KH_2PO_4$  1,176; Glukose 10,09;  $CaCl_2$  (wenn im Text  
nicht anders angegeben) 2,54;

die Konzentration der infundierten Glykosidlösung  
betrug für g-Strophanthin 50  $\mu g/ml$  und für Digoxin  
250  $\mu g/ml$ . Digoxin war unter Zusatz von 12,5% Äthanol  
in aqua dest. gelöst, g-Strophanthin wurde in wässri-  
ger Lösung verwendet.

Amilorid wurde zu 5 mg/ml in aqua dest. gelöst.

Triamteren (4,76 mg/ml) wurde unter Zusatz von 5% einer  
8,5%igen Milchsäurelösung bei Erwärmung auf etwa 40°C.  
gelöst.

Nifedipin wurde in einem Lösungsmittelgemisch (Lutrol-  
Glycerin-Wasser) gelöst. Die Konzentration betrug  
3  $\mu g/ml$ .

### 3. Statistik

Die statistische Bewertung erfolgte mit dem t-Test  
nach STUDENT.

Befunde wurden als signifikant angesehen, wenn  
 $p < 5\%$  war.

Zahlenangaben mit Streuungsmaß bedeuten:

Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler des Mittelwertes ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ).

### III. ERGEBNISSE

#### 1. Versuche mit Amilorid

##### A) Die Eigenwirkung von Amilorid

In dieser Versuchsreihe wurde die Amiloridkonzentration der Badflüssigkeit kumulativ alle 20 min. bis auf 1200 µg/ml erhöht. Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, erfolgte an linken, konstant gereizten Vorhofpräparaten durch Amilorid ein Anstieg der Kontraktionskraft. Das Maximum des Anstiegs wurde bei 800 µg/ml Amilorid erreicht, danach erfolgte eine signifikante Abnahme der Kontraktionskraft bei einer Badkonzentration von 1200 µg/ml Amilorid.

Die rechten, spontan schlagenden Vorhofpräparate vergrößerten ihre Kontraktionskraft nach Amilorid ebenfalls, der Effekt ist aber statistisch nicht signifikant. Das Maximum wurde bei 800 µg/ml erreicht, danach traten Arrhythmien auf.

Während des Anstieges der Kontraktionskraft fiel die Frequenz signifikant von anfänglich 149 Schlägen/min. auf 42 Schläge/min. ab. (Abb. 1)

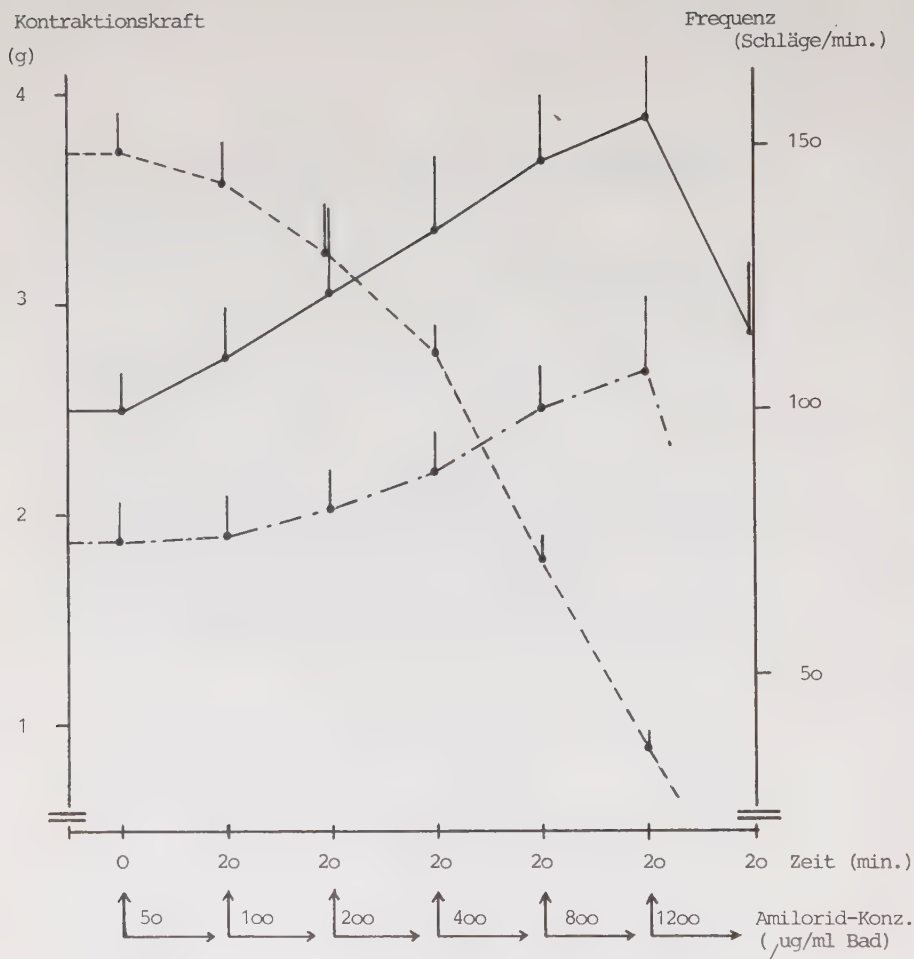


Abb. 1

Die Wirkung von Amilorid auf isolierte Vorhofpräparate des Meerschweinchenherzens.

Änderung der Kontraktionskraft und der Frequenz nach kumulativer, schrittweiser Erhöhung der Amiloridkonzentration von 50 auf 1200 µg/ml Bad in Abständen von 20 Minuten.  $n = 8$ ,  $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

- linke, elektrisch gereizte Vorhöfe, Kontraktionskraft,
- rechte, spontan schlagende Vorhöfe, Kontraktionskraft,
- - - Frequenz der rechten Vorhöfe.

B) Der Einfluß von Amilorid auf die Kontraktionskraft und Toxizität des g-Strophanthins

G-Strophanthin verursacht bei linken und rechten Vorhofpräparaten während der Infusion in die Badflüssigkeit einen kontinuierlichen Anstieg der Kontraktionskraft. In Kontrollversuchen zeigte sich ein Anstieg der Kontraktionskraft um 48% bei den linken (von 2,5 auf 3,7 g) und bei den rechten um 42,1% (von 1,9 auf 2,7 g). (Abb. 2, 3 und 5)

Eine Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid hat keinen Einfluß auf die positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins, die Kontraktionskraft stieg bei den linken Vorhöfen um 48,0% (von 2,6 auf 3,8 g), bei den rechten um 40,9% (von 2,2 auf 3,1 g).

Nach Vorbehandlung mit 200 µg/ml und anschließender Glykosidinfusion erfolgte eine Zunahme links um 60,0% (von 2,5 auf 4,0 g), rechts um 45,8% (von 2,4 auf 3,5 g).

Beim Vergleich dieser Werte ergibt sich, daß die maximal durch g-Strophanthin erreichte Kontraktionskraft bei den rechten Vorhöfen nach 200 µg/ml Amilorid signifikant größer ist als die nach 50 µg/ml Amilorid bzw. die der Kontrollversuche. (Abb. 3)

An linken und rechten Vorhofpräparaten war die Toxizität des g-Strophanthins nach Vorbehandlung mit 200 µg/ml Amilorid signifikant vermindert; es konnte, bis zum Auftreten toxischer Wirkungen, mehr g-Strophanthin infundiert werden.

Die maximalen Glykosidkonzentrationen bis zum Auftreten von Extrasystolen betrugen nach Amilorid für linke Vorhöfe bei mittleren Infusionszeiten von 32,7 min. 1,02 µg/ml und bei den rechten Vorhöfen nach 38,6 min. 1,21 µg/ml.

An rechten, spontan schlagenden Vorhöfen wurde auch die Schlagfrequenz durch Amilorid beeinflusst. Abb. 4 zeigt, daß 200 µg/ml Amilorid die Frequenz stärker verminderten als 50 µg/ml Amilorid. Nach Erreichen der maximalen Kontraktionskraft betrug die Frequenz in Kontrollversuchen 146 Schläge/min., nach Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid 119 Schläge/min. und nach 200 µg/ml Amilorid 96 Schläge/min.

In Abb. 6 sind diejenigen g-Strophanthinkonzentrationen gegenübergestellt, die an den Vorhofpräparaten Arrhythmien bzw. einen Stillstand verursachten.

Nur die hohe Konzentration von 200 µg/ml Amilorid verminderte signifikant an rechten und linken Vorhöfen die Toxizität des g-Strophanthins.

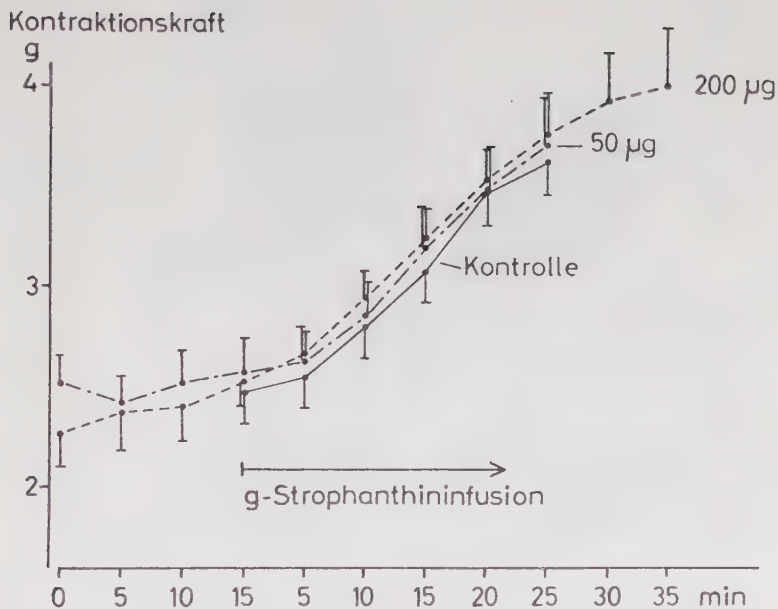


Abb. 2

Elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhof.

Einfluß von Amilorid auf die positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins.

Amilorid (50 bzw. 200 µg/ml als Endkonzentration)

wurde 15 min. vor Beginn der Strophanthininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 13

Kontrolle = Präparate ohne Amiloridvorbehandlung.

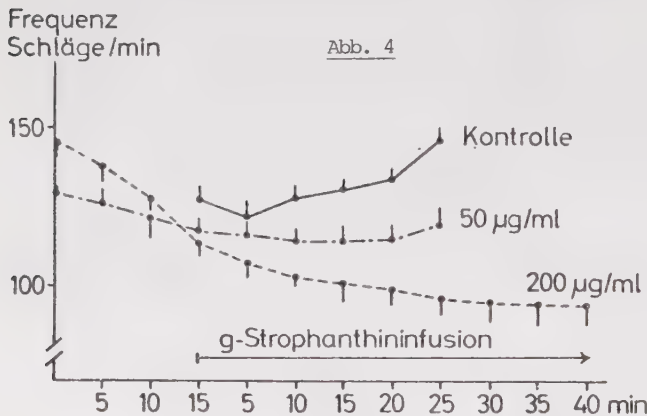
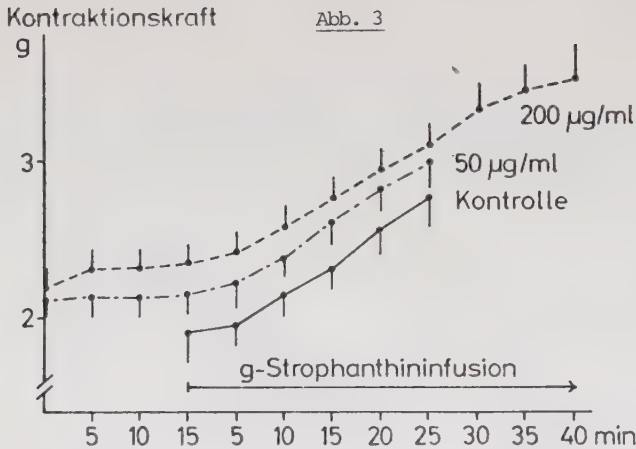


Abb. 3 und 4

Isolierter, spontan schlagender rechter Meerschweinchenvorhof.  
Einfluß von Amilorid auf die positiv inotrope Wirkung des  
g-Strophanthins (Abb. 3) und auf die Herzfrequenz (Abb. 4).

Amilorid (50 bzw. 200 µg/ml) wurde 15 min. vor Beginn der  
Strophanthininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 13  
Kontrolle = Versuche ohne Amiloridvorbehandlung.

Kontraktionskraft

(g)

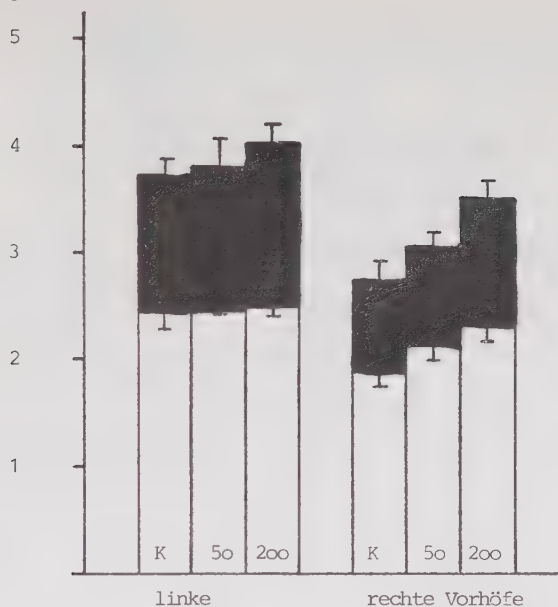


Abb. 5

Die maximale Steigerung der Kontraktionskraft isolierter linker und rechter Vorhofpräparate durch g-Strophanthin nach Vorbehandlung mit Amilorid.

Die schwarzen Säulen geben den Zuwachs der Kontraktionskraft während der g-Strophanthininfusion an, die hellen die Kontraktionskraft der Kontrollpräparate (K) bzw. der Amiloridvorbehandelten Präparate (50 bzw. 200 µg/ml).

n = 13

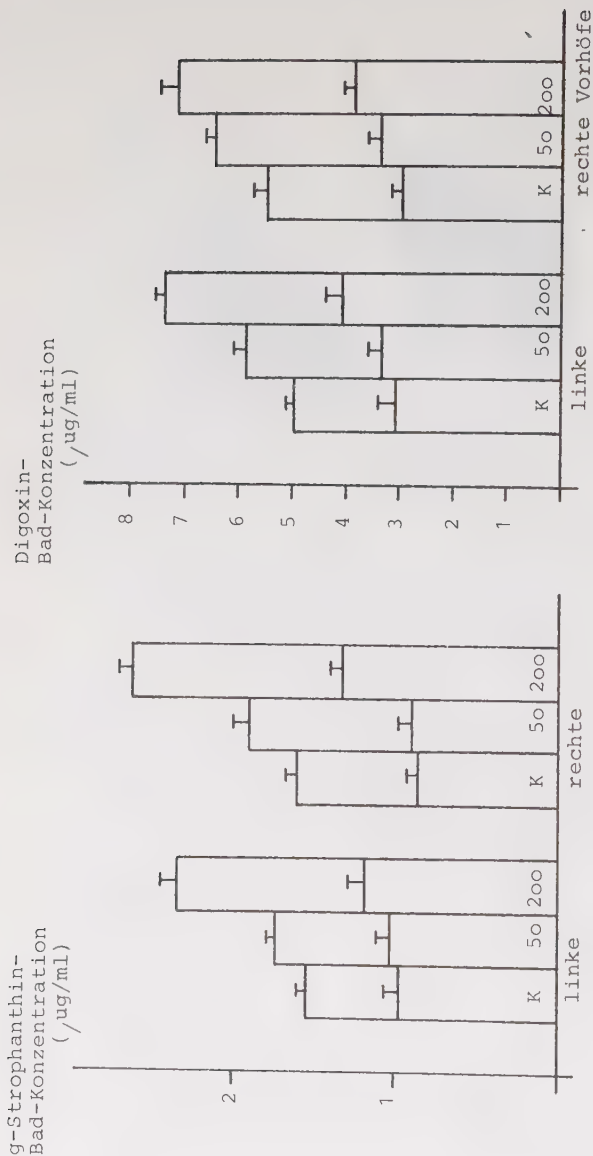


Abb. 6

Glykosidkonzentrationen, die Arrhythmien bzw. Herzstillstand verursachen.

Die Zahlen in den Säulen geben die Amiloridkonzentration in  $\mu\text{g/ml}$  Bad an.

K = Kontrollpräparate ohne Amiloridbehandlung.

Die unteren Säulen bedeuten die Glykosidkonzentration, die zu Arrhythmien führten, die ganzen Säulen die Konzentration, die einen Stillstand des Vorhofpräparates verursachten.

C) Der Einfluß von Amilorid auf die Kontraktionskraft und Toxizität des Digoxins

Wie in den Versuchen mit g-Strophanthin, wurde Amilorid in zwei verschiedenen Konzentrationen der Badflüssigkeit zugesetzt und nach 15 min. eine Digoxininfusion durchgeführt.

Digoxin selbst verursachte in Kontrollversuchen ein Ansteigen der Kontraktionskraft um 34,8% (von 2,3 g auf 3,1 g) bei linken Vorhöfen, bei rechten um 26,3% (von 1,9 g auf 2,4 g).

Die Vorbehandlung mit 50 µg/ml und mit 200 µg/ml Amilorid führte, im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen, nicht zu einer Steigerung der Kontraktionskraft. (Abb. 7 und 8)

Die anschließende Glykosidinfusion führte bei Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid zu einer Steigerung der Kontraktionskraft bei linken Vorhofpräparaten um 42,9% (von 2,1 g auf 3,0 g), bei rechten um 44,4% (von 1,8 g auf 2,6 g) und bei Vorbehandlung mit 200 µg/ml Amilorid bei linken Vorhöfen um 52,1% (von 2,3 g auf 3,5 g), bei rechten um 52,4% (von 2,1 g auf 3,2 g). (Abb. 7 und 8)

Diese Anstiege der Kontraktionskraft während der Glykosidinfusion waren zu den Kontrollwerten vor der Glykosidinfusion statistisch signifikant verschieden. Statistisch signifikant war auch die Steigerung der Kontraktionskraft der rechten Vorhöfe bei Vorbehandlung mit 200 µg/ml Amilorid und Digoxininfusion im Vergleich zu den Werten bei Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid bzw. ohne Amiloridvorbehandlung.

In Abb. 10 sind diese Ergebnisse in Säulendiagrammen zusammengefaßt. Daraus geht hervor, daß 50 bzw. 200 µg/ml Amilorid keine inotrope Eigenschaft besitzt. Amilorid in der hohen Konzentration von 200 µg/ml verstärkte bei linken und rechten Vorhofpräparaten signifikant den positiv inotropen Effekt des Digoxins.

In Kontrollversuchen verursachte Digoxin in einer Konzentration von 3,1 µg/ml bei linken Vorhöfen (bei rechten 3,0 µg/ml) Arrhythmien und bei 5,0 µg/ml (rechte Vorhofpräparate bei 5,4 µg/ml) einen Herzstillstand. (Abb. 6)

Die Vorbehandlung mit 200 µg/ml Amilorid hatte bei linken und rechten Vorhöfen signifikanten Einfluß auf das Auftreten von Arrhythmien. Gegenüber den Kontrollversuchen konnte hier 0,8 µg/ml mehr Digoxin infundiert werden. Die Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid hatte keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Auftreten von Arrhythmien. Für Digoxin betrug die Konzentration, die zum Herzstillstand führte bei linken Vorhöfen 5,0 µg/ml und bei rechten 5,4 µg/ml. Nach Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid und auch mit 200 µg/ml Amilorid waren die zum Herzstillstand führenden Glykosidkonzentrationen deutlich erhöht. Durch Vorbehandlung mit Amilorid kam es zu einer Senkung der Glykosid-Toxizität. (Abb. 6)

Die Frequenz der rechten, spontan schlagenden Vorhöfe änderte sich nicht bei Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid im Vergleich zu den Kontrollversuchen. Im Bereich des Kontraktionsmaximums betrug sie für Digoxin durchschnittlich 150 Schläge/min bei Vorbehandlung mit 50 µg/ml Amilorid und anschließender Glykosidinfusion 143 Schläge/min. 200 µg/ml Amiloridvorbehandlung und die anschließende Digoxininfusion verminderten die Herzschläge/min. signifikant auf 106. (Abb. 9)

# Kontraktionskraft

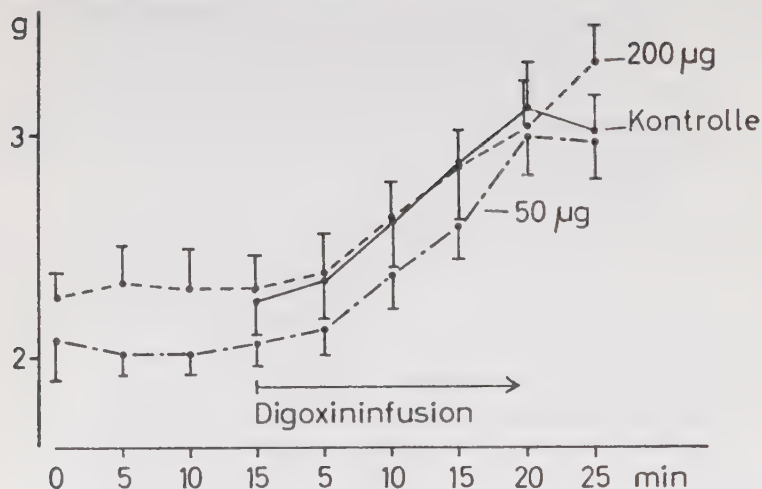


Abb. 7

Elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhof.

Einfluß von Amilorid auf die positiv inotrope Wirkung des Digoxins.

Amilorid (50 bzw. 200 µg/ml) wurde 15 min. vor Beginn der Digoxininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 11

Kontrolle = Versuche ohne Amilorid.

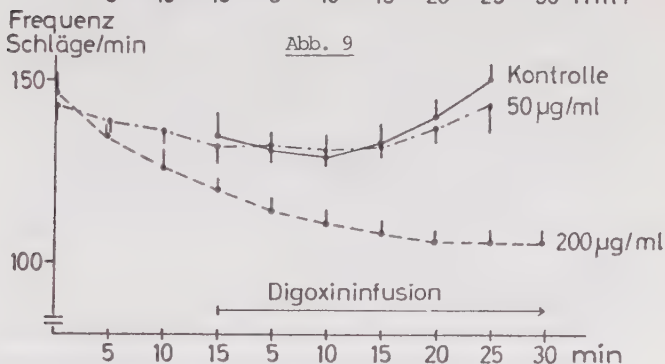
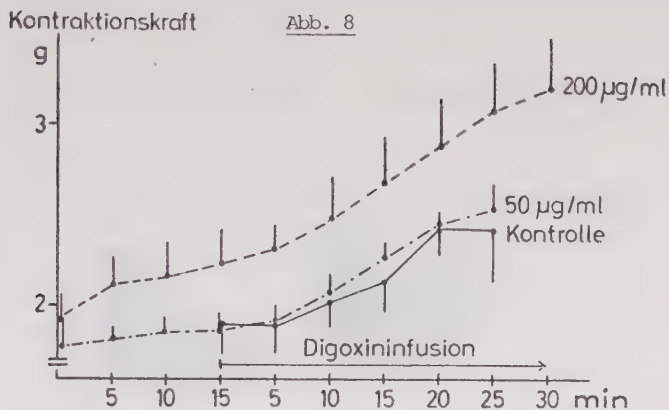


Abb. 8 und 9

Isolierter, spontan schlagender rechter Meerschweinchenvorhof.  
Einfluß von Amilorid auf die positiv inotrope Wirkung des  
Digoxins (Abb. 8) und auf die Herzfrequenz (Abb. 9).

Amilorid (50 bzw. 200 µg/ml) wurde 15 min. vor Beginn der  
Digoxininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 11  
Kontrolle = Versuche ohne Amiloridvorbehandlung.

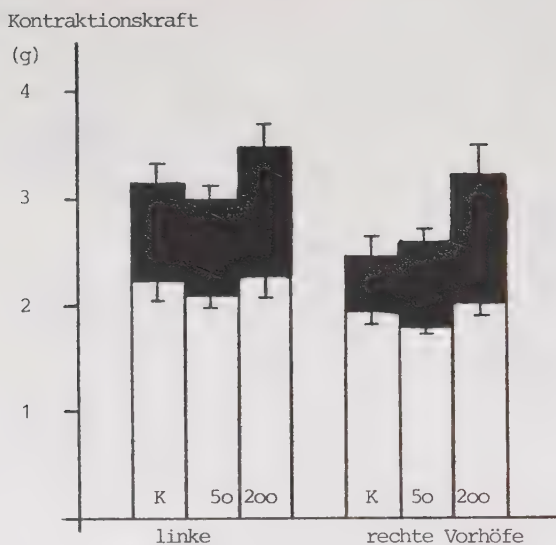


Abb. 10

Die maximale Steigerung der Kontraktionskraft isolierter linker und rechter Vorhofpräparate durch Digoxin nach Vorbehandlung mit Amilorid.

Die schwarzen Säulen geben den Zuwachs der Kontraktionskraft während der Digoxininfusion an, die hellen die Kontraktionskraft der Kontrollpräparate (K) bzw. der amiloridvorbehandelten Präparate (50 bzw. 200 µg/ml).

n = 11

## 2. Versuche mit Triamteren

### A) Die Eigenwirkung von Triamteren

Wie aus Abb. 11 hervorgeht, verursacht Triamteren am linken, elektrisch gereizten Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens eine deutliche Zunahme der Kontraktionskraft. Bei Kontrollpräparaten beträgt die Kontraktionskraft 2,9 g, in Anwesenheit von 10, 22,5 bzw. 50  $\mu\text{g/ml}$  Triamteren steigt die Kontraktionskraft auf 3,5, 3,6 bzw. 3,7 g an.

Um die positiv inotrope Wirkung des Triamterens näher zu charakterisieren, wurde durch die Senkung des Calciumgehaltes der Krebs-Henseleit-Lösung auf 0,6 bzw. 1,2 mMol/l die Kontraktionskraft der Vorhofpräparate vermindert.

Die Abb. 12 zeigt, daß die positiv inotrope Wirkung des Triamterens an solchen Präparaten besonders ausgeprägt ist. Bei Reizung mit einer Frequenz von 1 Hz wird die Kontraktionskraft bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 0,6 mMol/l durch Triamteren (10 bzw. 50  $\mu\text{g/ml}$ ) von 0,4 auf 0,8 bzw. 2,2 g gesteigert, d.h. auf über 500% des Ausgangswertes. Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 1,2 mMol/l erfolgt eine Steigerung von 1,0 auf 1,4 bzw. 2,3 g.

Eine Steigerung der Reizfrequenz auf 1,5 bzw. 2 Hz hat keine eindeutige Wirkung auf diese positiv inotrope Triamterenwirkung.

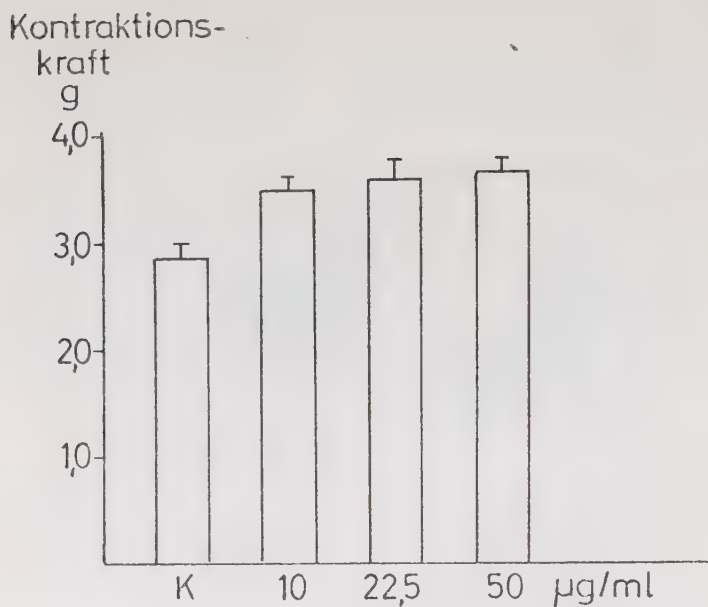


Abb. 11

Die positiv inotrope Wirkung des Triamterens am isolierten, elektrisch gereizten linken Vorhofpräparat des Meerschweinchens.

Die Zahlen unter den Säulen bedeuten die Triamteren-Endkonzentration im Badgefäß.

K = unbehandelte Kontrollpräparate. n = 14

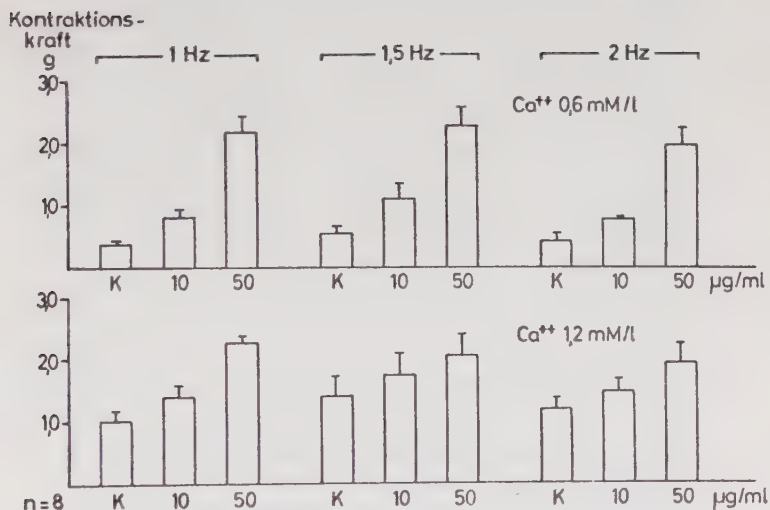


Abb. 12

Versuche an isolierten Vorhofpräparaten, an denen durch Minderung der extracellulären Calciumkonzentration in der Krebs-Henseleit-Lösung die Kontraktionskraft gesenkt ist. An diesen hypodynamen Vorhofpräparaten ist der positiv inotrope Effekt des Triamterens besonders deutlich. Die Zahlen unter den Säulen bedeuten die Triamteren-Endkonzentration, die kumulativ von 10 auf 50  $\mu\text{g/ml}$  gesteigert wurde.

$n = 8$

B) Der Einfluß von Triamteren auf die Kontraktionskraft und Toxizität des g-Strophanthins

In dieser Versuchsreihe wurde der Badflüssigkeit zunächst Triamteren zugesetzt; die Endkonzentrationen betrugen 10, 22,5 bzw. 50 µg/ml.

Nach einer Einwirkungszeit von 15 min. erfolgte eine Infusion von g-Strophanthin in das Badgefäß. G-Strophanthin selbst verursachte in Kontrollversuchen einen Anstieg der Kontraktionskraft bei den linken Vorhöfen von durchschnittlich 2,5 auf 3,7 g, d.h. um 48%. (Abb. 13)

Die Vorbehandlung mit 10 µg/ml Triamteren führte zu einer Steigerung der Kontraktionskraft um 16,6% von durchschnittlich 3,0 auf 3,5 g. Die anschließende Glykosidinfusion führte zu einer weiteren Steigerung der Kontraktionskraft um 20,0% auf durchschnittlich 4,2 g. (Abb. 13)

Die Vorbehandlung mit 22,5 µg/ml Triamteren steigerte die Kontraktionskraft um 24,1% von durchschnittlich 2,9 auf 3,6 g. Die g-Strophanthininfusion führte zu einer weiteren Steigerung der Kontraktionskraft auf 3,98 g. Die hohe Triamterenkonzentration von 50 µg/ml verursachte innerhalb von 5 min. eine Steigerung der Kontraktionskraft um 37,0%, und zwar von durchschnittlich 2,7 auf 3,7 g. Danach und während der g-Strophanthininfusion trat dann allerdings eine Abnahme der Kontraktionskraft ein.

Bei den rechten Vorhöfen verursachte g-Strophanthin in den Kontrollversuchen einen Anstieg der Kontraktionskraft von 1,9 auf 2,7 g, d.h. um 42,1%. (Abb. 14)

Die Vorbehandlung mit  $10\text{ }\mu\text{g/ml}$  Triamteren führte zu einer Steigerung der Kontraktionskraft um 18,1% von durchschnittlich 2,2 auf 2,6 g. Die anschließende Glykosidinfusion führte zu einer weiteren Steigerung um 23,0% auf durchschnittlich 3,2 g. (Abb. 14) Die Vorbehandlung mit  $22,5\text{ }\mu\text{g/ml}$  Triamteren steigerte die Kontraktionskraft um 19,2% von durchschnittlich 2,6 auf 3,1 g. Die g-Strophanthininfusion führte zu einer weiteren Kontraktionskraftsteigerung auf 3,6 g. Die Triamterenkonzentration von  $50\text{ }\mu\text{g/ml}$  verursachte ebenfalls eine Steigerung der Kontraktionskraft, und zwar um 31,8% von durchschnittlich 2,2 auf 2,9 g. Während der Glykosidinfusion trat dann allerdings eine Abnahme der Kontraktionskraft ein.

In Abb. 16 sind diese Ergebnisse noch einmal in Säulendiagrammen zusammengefaßt. Daraus geht hervor, daß nach Vorbehandlung mit  $10\text{ }\mu\text{g/ml}$  Triamteren über die positiv inotrope Eigenwirkung dieser Substanz hinaus durch g-Strophanthin noch ein zusätzlicher Effekt erzielt wurde. Dies gilt auch für eine Vorbehandlung mit  $22,5\text{ }\mu\text{g/ml}$  Triamteren; dieser Effekt war aber nicht signifikant. Mit der hohen Konzentration von  $50\text{ }\mu\text{g/ml}$  Triamteren wurde die g-Strophanthinwirkung nicht verbessert.

Um festzustellen, ob Triamteren die Toxizität der Glykoside beeinflußt, wurden in den vorangegangenen Versuchsreihen diejenigen Glykosidkonzentrationen bestimmt, die während der Infusion Arrhythmien bzw. einen Stillstand des isolierten Vorhofpräparates verursachten. (Abb. 17)

In Kontrollversuchen verursachte g-Strophanthin bei einer Konzentration von 1,0 µg/ml Arrhythmien und von 1,7 µg/ml einen Herzstillstand. Die Vorbehandlung mit 10 bzw. 22,5 µg/ml Triamteren hatte keinen signifikanten Einfluß auf die toxische Wirkung des g-Strophanthins. Die hohe Konzentration von 50 µg/ml Triamteren führte an linken und rechten Vorhöfen zu einer deutlichen Steigerung der Toxizität.

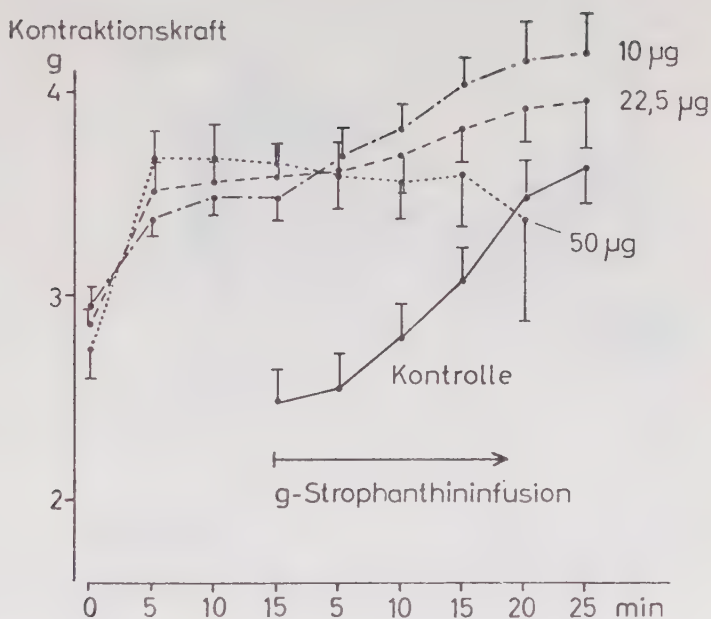


Abb. 13

Elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhof.

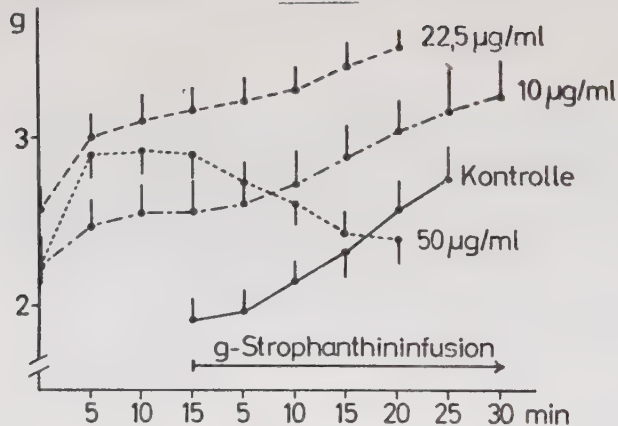
Einfluß von Triamteren auf die positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins.

Triamteren (10, 22,5 bzw. 50 µg/ml als Endkonzentration) wurde 15 min. vor Beginn der Strophanthininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 14

Kontrolle = Präparate ohne Triamterenvorbehandlung.

# Kontraktionskraft

Abb. 14



# Frequenz Schläge/min

Abb. 15

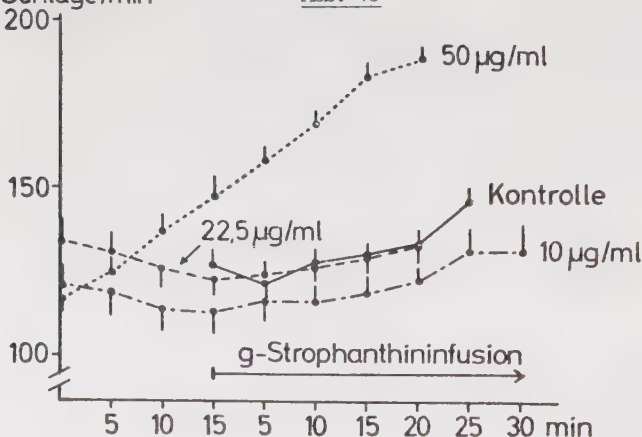


Abb. 14 und 15

Isolierter, spontan schlagender rechter Meerschweinchenvorhof.  
Einfluß von Triamteren auf die positiv inotrope Wirkung des  
g-Strophanthins (Abb. 14) und auf die Herzfrequenz (Abb. 15).  
Triamteren (10, 22,5 bzw. 50 µg/ml) wurde 15 min. vor Beginn  
der Strophanthininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 14  
Kontrolle = Versuche ohne Triamterenvorbehandlung.

# Kontraktionskraft

(g)

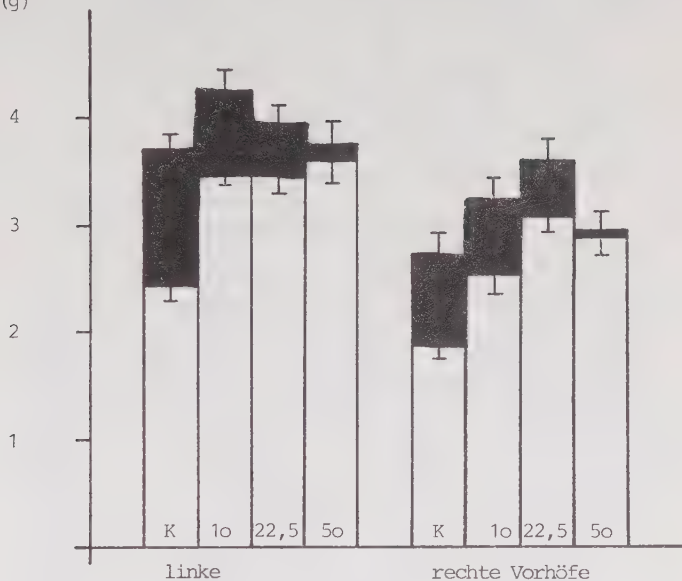


Abb. 16

Die maximale Steigerung der Kontraktionskraft isolierter linker und rechter Vorhofpräparate durch g-Strophanthin nach Vorbehandlung mit Triamteren.

Die schwarzen Säulen geben den Zuwachs der Kontraktionskraft während der g-Strophanthininfusion an, die hellen die Kontraktionskraft der Kontrollpräparate (K) bzw. der triamterenvorbehandelten Präparate (10 bzw. 22,5 bzw. 50 µg/ml). n = 14

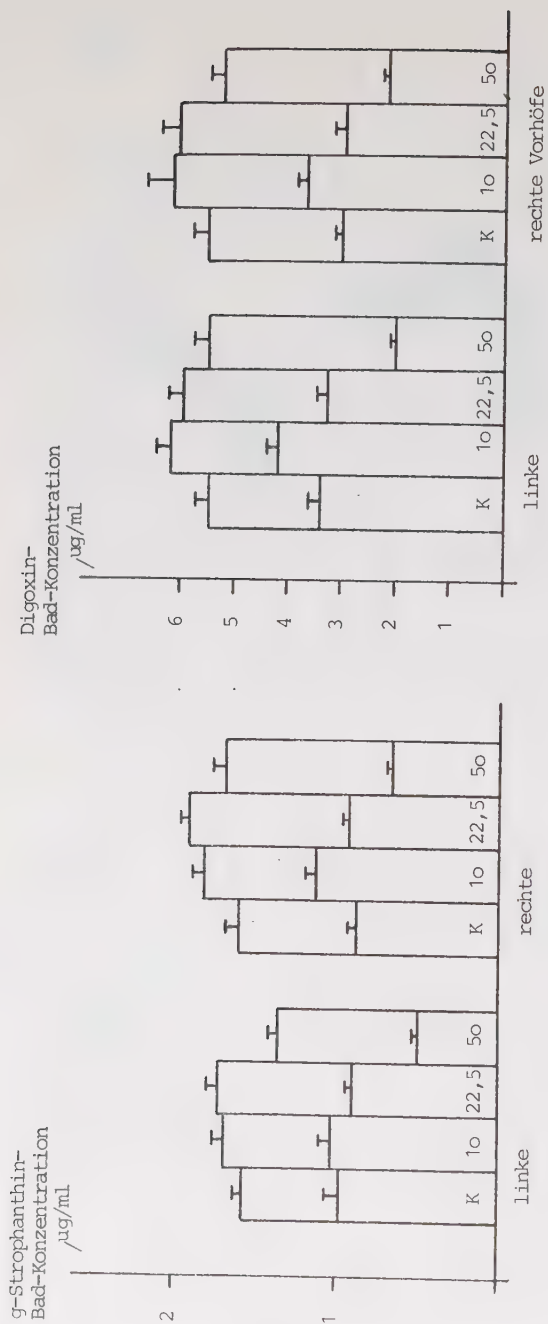


Abb. 17

Glykosidkonzentrationen, die Arrhythmien bzw. Herzstillstand verursachten.

Die Zahlen in den Säulen geben die Triamterenkonzentration in  $\mu\text{g/ml}$  Bad an.

K = Kontrollpräparate ohne Triamterenvorbehandlung.

Die unteren Säulen bedeuten die Glykosidkonzentration, die zu Arrhythmien führten, die ganzen Säulen die Konzentration, die einen Stillstand des Vorhofpräparates verursachten.

C) Der Einfluß von Triamteren auf die Kontraktionskraft und Toxizität des Digoxins

In gleicher Weise wie in den vorherigen Versuchen mit g-Strophanthin wurde Triamteren in drei verschiedenen Konzentrationen der Badflüssigkeit zugesetzt und nach 15 min. eine Digoxininfusion durchgeführt.

10,ug/ml Triamteren hatten in dieser Versuchsreihe eine etwas geringere positiv inotrope Wirkung als in der vorangegangenen Reihe: die Kontraktionskraft der linken Vorhöfe wurde um 16% von durchschnittlich 2,5 auf 2,9 g gesteigert. Die anschließende Digoxininfusion erhöhte die Kontraktionskraft weiter auf 3,5 g um 20,7%. Dieser Wert ist nicht signifikant verschieden von demjenigen, der nach alleiniger Digoxininfusion erreicht wurde. Auch die Vorbehandlung mit 22,5,ug/ml Triamteren führte in dieser Versuchsreihe zu keiner weiteren Steigerung der inotropen Digoxinwirkung, während 50,ug/ml Triamteren die Wirkung des Digoxins abschwächte.

(Abb. 18)

Die Zusammenfassung in Abb. 21 zeigt, daß an den linken Vorhöfen der positiv inotrope Effekt des Digoxins in Anwesenheit von 10 bzw. 22,5,ug/ml Triamteren unverändert blieb, d.h. er wurde weder verstärkt noch abgeschwächt.

Bei den rechten Vorhöfen wurde die Kontraktionskraft durch 10,ug/ml Triamteren um 15% von 2,0 auf 2,3 g erhöht, durch die Digoxininfusion weiter um 21,7% auf 2,8 g gesteigert.

22,5 µg/ml Triamteren bewirkten einen Anstieg der Kontraktionskraft um 17,3% von 2,3 auf 2,7 g, durch die Glykosidinfusion stieg sie weiter auf 3,0 g um 11,1%.

Von 1,9 auf 2,4 g um 26,3% stieg die Kontraktionskraft durch 50 µg/ml Triamteren; durch die Digoxininfusion wurde keine weitere Steigerung mehr bewirkt. (Abb. 19)

Für Digoxin betrug die Konzentration, die während der Infusion Arrhythmien erzeugte, für linke Vorhöfe 3,5 µg/ml (3,0 µg/ml für rechte Vorhöfe), und die Konzentration, die zum Stillstand führte, für linke und rechte Vorhöfe 5,5 µg/ml.

Nach Vorbehandlung mit 10 µg/ml Triamteren waren die zur Arrhythmie und die zum Stillstand führenden Konzentrationen des Digoxins deutlich erhöht als Zeichen einer Senkung der Toxizität. Für die rechten Vorhöfe betrug der Wert, bei dem Arrhythmien auftraten 3,6 µg/ml Digoxin, Stillstand trat hier bei 6,2 µg/ml Digoxin ein.

Nach Vorbehandlung mit 22,5 µg/ml Triamteren war kein eindeutiger Effekt zu beobachten, und nach Vorbehandlung mit der hohen Konzentration von 50 µg/ml war die zur Arrhythmie führende Digoxinkonzentration deutlich gesenkt als Zeichen einer Steigerung der Glykosidtoxizität. (Abb. 17)

# Kontraktionskraft

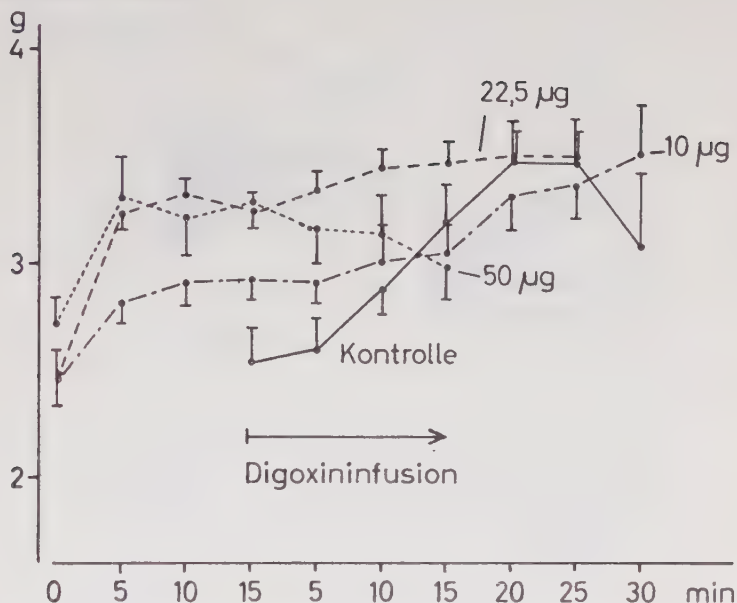


Abb. 18

Elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhof.

Einfluß von Triamteren auf die positiv inotrope Wirkung des Digoxins.

Triamteren (10, 22,5 bzw. 50 µg/ml als Endkonzentration) wurde

15 min. vor Beginn der Digoxininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt.

n = 13

Kontrolle = Präparate ohne Triamterenvorbehandlung.

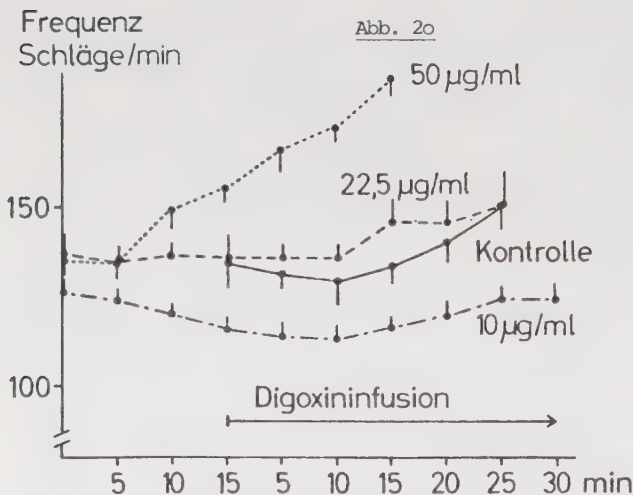
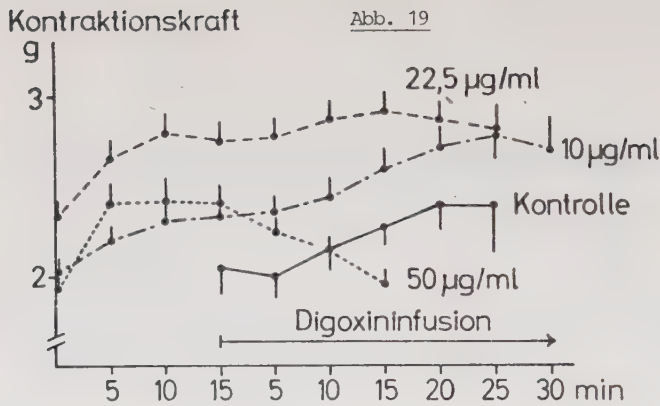


Abb. 19 und 20

Isolierter, spontan schlagender rechter Meerschweinchenvorhof.  
Einfluß von Triamteren auf die positiv inotrope Wirkung des  
Digoxins (Abb. 19) und auf die Herzfrequenz (Abb. 20).

Triamteren (10, 22,5 bzw. 50 µg/ml) wurde 15 min. vor Beginn  
der Digoxininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 13  
Kontrolle = Versuche ohne Triamterenvorbehandlung.

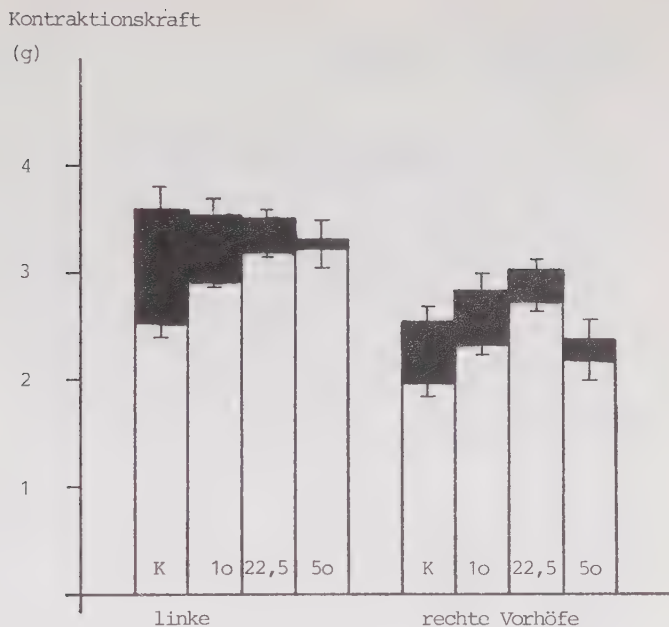


Abb. 21

Die maximale Steigerung der Kontraktionskraft isolierter linker und rechter Vorhofpräparate durch Digoxin nach Vorbehandlung mit Triamteren.

Die schwarzen Säulen geben den Zuwachs der Kontraktionskraft während der Digoxininfusion an, die hellen die Kontraktionskraft der Kontrollpräparate (K) bzw. der triamterenvorbehandelten Präparate (10 bzw. 22,5 bzw. 50 µg/ml).

n = 13

### 3. Versuche mit Nifedipin

#### A) Der Einfluß von Nifedipin auf die Kontraktionskraft und Toxizität des g-Strophanthins

Nifedipin verursachte am linken, elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhof, wie Abb. 22 zeigt, nach 30 Minuten langer Einwirkung bei einer Badkonzentration von  $0,03 \mu\text{g/ml}$  eine Abnahme der Kontraktionskraft um 29,6%, von 2,7 g auf 1,9 g, bei einer Badkonzentration von  $0,1 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin um 34,6%, von 2,6 g auf 1,7 g und bei  $0,3 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin um 51,9%, von 2,7 g auf 1,3 g.

Während der anschließenden g-Strophanthin-Infusion stieg die Kontraktionskraft in allen Fällen wieder an. Sie übertraf dabei die Ausgangswerte von der Nifedipin-Vorbehandlung signifikant. Das Kontraktionsmaximum bei Vorbehandlung mit  $0,03 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin lag sogar etwas höher als das Maximum des Kontrollwertes. Die Werte der anderen beiden Konzentrationen lagen geringfügig unter dem Kontrollmaximum. (Abb. 22 und 23)

Im einzelnen ergaben sich nach Vorbehandlung mit  $0,03 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin ein Kontraktionsmaximum von 3,7 g nach 22,7 min. Glykosidinfusion (das entspricht  $0,71 \mu\text{g g-Strophanthin/ml Bad}$ ), nach  $0,1 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin ein Kontraktionsmaximum von 3,4 g nach 29,3 min. (entsprechend  $0,92 \mu\text{g g-Strophanthin/ml Bad}$ ) und nach  $0,3 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin stieg das Kraftmaximum nach 30,7 min. auf 3,3 g (das entspricht einer Konzentration von  $0,95 \mu\text{g g-Strophanthin/ml Bad}$ ).

Wie Abb. 24 zeigt, traten am linken, elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhof nach  $0,03 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin Arrhythmien nach 36,7 min. auf, das entspricht  $1,14 \mu\text{g g-Strophanthin/ml}$  Bad.

Die Arrhythmiedosis der Vorhöfe, die mit  $0,1 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin vorbehandelt wurde, lag bei  $1,29 \mu\text{g/ml}$  g-Strophanthin, dieser Wert wurde nach einer Infusionszeit von 41,5 min. erreicht. Für die Versuchsreihe nach Vorbehandlung mit  $0,3 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin betrugen die Werte der Arrhythmiedosis 40,8 min., entsprechend  $1,27 \mu\text{g/ml}$  g-Strophanthin; im Vergleich dazu traten bei den Kontrollversuchen Arrhythmien schon nach  $0,98 \mu\text{g/ml}$  g-Strophanthin auf.

Bei den mit Nifedipin in einer Bad-Konzentration von  $0,03 \mu\text{g/ml}$  vorbehandelten Vorhöfen betrug die Letaldosis  $1,66 \mu\text{g/ml}$  g-Strophanthin. (Abb. 24) Die Erhöhung der Bad-Konzentration auf  $0,1 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin verursachte eine signifikante Erhöhung der Letaldosis auf  $1,72 \mu\text{g/ml}$  g-Strophanthin. Die weitere Erhöhung der Bad-Konzentration auf  $0,3 \mu\text{g/ml}$  Nifedipin ließ die Letaldosis auf  $1,82 \mu\text{g/ml}$  g-Strophanthin signifikant ansteigen.

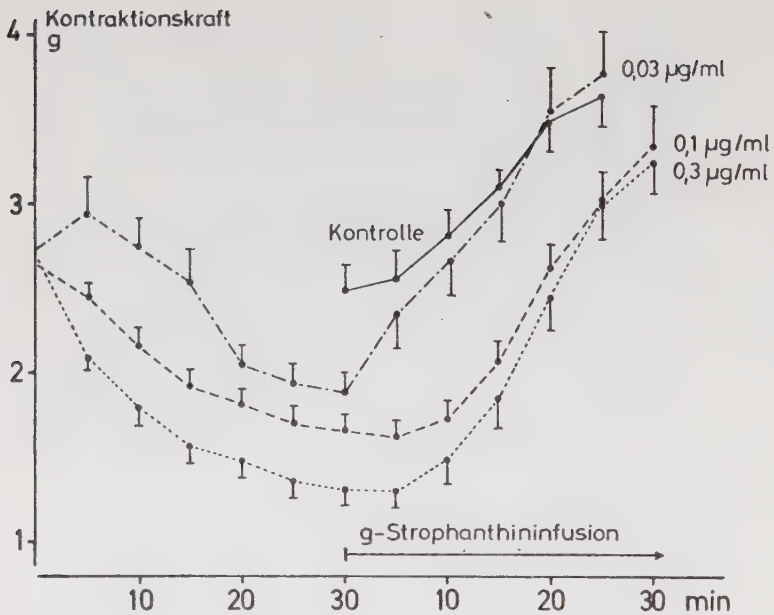


Abb. 22

Elektrisch gereizter linker Meerschweinchenvorhof.

Einfluß von Nifedipin auf die positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins.

Nifedipin (0,03, 0,1 bzw. 0,3 µg/ml) wurde 30 min. vor Beginn der g-Strophanthininfusion der Badflüssigkeit zugesetzt. n = 10

Kontrolle = Versuche ohne Nifedipin.

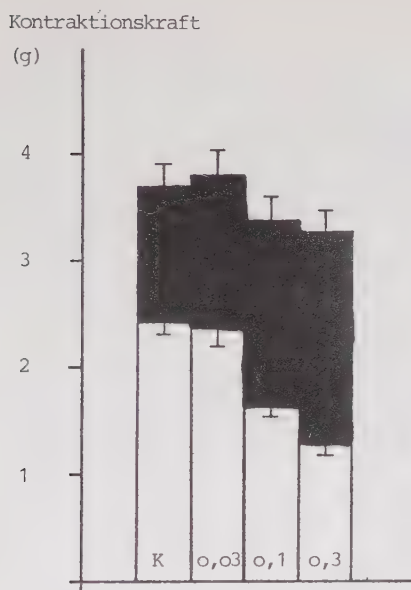


Abb. 23

Die maximale Steigerung der Kontraktionskraft isolierter linker Vorhofpräparate durch g-Strophanthin nach Vorbehandlung mit Nifedipin.

Die schwarzen Säulen geben den Zuwachs der Kontraktionskraft während der g-Strophanthininfusion an, die hellen die Kontraktionskraft der Kontrollpräparate (K) bzw. der nifedipinvorbehandelten Präparate (0,03, 0,1 bzw. 0,3  $\mu\text{g/ml}$ ).  
n = 10

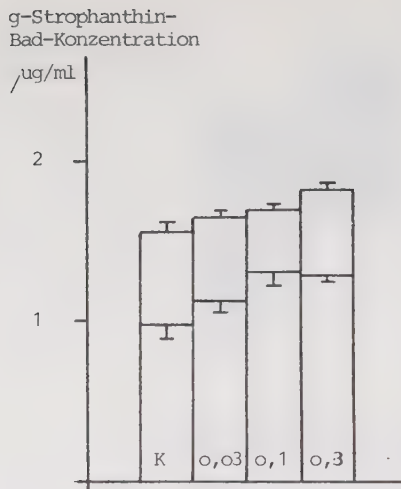


Abb. 24

g-Strophanthinkonzentrationen, die Arrhythmien bzw. Herzstillstand verursachten.

Die Zahlen in den Säulen geben die Nifedipinkonzentration in  $\mu\text{g/ml}$  Bad an.

K = Kontrollpräparate ohne Nifedipinvorbehandlung.

Die unteren Säulen bedeuten die Glykosidkonzentration, die zu Arrhythmien führten, die ganzen Säulen die Konzentration, die einen Stillstand des Vorhofpräparates verursachten.

#### IV. DISKUSSION

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die beiden kaliumsparenden Diuretika Amilorid und Triamteren sowie der Calciumantagonist Nifedipin die Wirkung des g-Strophanthins bzw. Digoxins am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens modifizieren. Dabei sind folgende Ergebnisse bemerkenswert:

Amilorid verzögert am Vorhofpräparat das Auftreten der durch ansteigende g-Strophanthinkonzentrationen verursachten Arrhythmien. Hierdurch werden höhere g-Strophanthinkonzentrationen vertragen und die positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins verstärkt. Die Schlagfrequenz spontan schlagender, rechter Vorhöfe wird durch Amilorid gesenkt. Dies steht im Einklang mit Befunden von LÜDERITZ et al. (1974), daß am Papillarmuskel des Meerschweinchens die Dauer des Aktionspotentials verlängert wird und die Refraktärperiode zunimmt.

Triamteren hat deutlicher als Amilorid am Vorhofpräparat eine positiv inotrope Eigenwirkung. Im Unterschied zu Amilorid wird die positiv inotrope Eigenwirkung des Triamterens durch g-Strophanthin noch verstärkt, so daß in Anwesenheit von Triamteren durch gleiche g-Strophanthinkonzentrationen ein stärkerer positiv inotroper Effekt erzielt wird. Eigenartigerweise ist dieser Synergismus des Triamterens nur gegenüber g-Strophanthin signifikant, nicht gegenüber Digoxin.

Nifedipin hat im Unterschied zu Amilorid und Triamteren eine negativ inotrope Eigenwirkung. Niedrige Konzentrationen (0,03 µg/ml), die bereits negativ inotrop wirken, verhindern nicht die volle positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins. Höhere Nifedipinkonzentrationen vermindern allerdings die positiv inotrope Wirkung des g-Strophanthins, vermindern gleichzeitig aber auch die Toxizität dieses Glykosids. Eine Verbesserung der Glykosidtoleranz durch Calciumantagonisten vom Verapamil-Nifedipin-Typ ist auch von FLECKENSTEIN et al. (1974) und von GRÜN et al. (1974) festgestellt worden.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

An elektrisch gereizten, linken Vorhofpräparaten des Meerschweinchenherzens und an spontan schlagenden, rechten Vorhofpräparaten des Meerschweinchenherzens wurde der Einfluß der beiden kaliumsparenden Diuretika Amilorid und Triamteren sowie des Calciumantagonisten Nifedipin auf die Wirksamkeit und Toxizität des g-Strophanthins und Digoxins untersucht. Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Amilorid und Triamteren haben am isolierten Vorhofpräparat eine positiv inotrope Eigenwirkung, während Nifedipin eine negative inotrope Wirkung besitzt.
2. Amilorid verzögert das Auftreten toxischer Glykosidwirkungen, ermöglicht damit höhere Dosierungen und eine Steigerung der positiv inotropen Wirkung der Glykoside.
3. Triamteren verstärkt aufgrund einer positiv inotropen Eigenwirkung die kontraktionskraftsteigernde Wirkung des g-Strophanthins. Die Glykosidtoleranz, d.h. der Beginn toxischer Wirkungen wird aber durch eine Vorbehandlung mit Triamteren nicht beeinflußt.

4. Nifedipin verhindert in niedriger Dosierung trotz negativ inotroper Eigenwirkung nicht die inotrope Wirkung des g-Strophanthins. Höhere Konzentrationen führen aber zu einer deutlichen Abschwächung der kontraktionskraftsteigernden Wirkung des Glykosids. Die Glykosidtoleranz, gemessen an dem Auftreten toxischer Symptome, wird durch Nifedipin verbessert.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

CHAPELLE, M. und CHICHE, P.

Les depletions potassiques en cardiologie,  
action de l'amiloride, diurétique d'épargne  
potassique.

Acta cardiologica (1973)

FLECKENSTEIN, A.; TRITTHART, H.; DÖRING, H. J.;  
BYON, K. Y.

Bay a 1040 - ein hochaktiver  $\text{Ca}^{++}$ -antagonistischer  
Inhibitor der elektro-mechanischen Kopplungs-  
prozesse im Warmblüter-Myokard.

Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 22, 22-33 (1972)

FLECKENSTEIN, A. und BYON, K. Y.

Prevention by Ca-antagonistic compounds (verapamil,  
D 600) of coronary smooth muscle contractures due  
to treatment with cardiac glycosides.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol (Suppl.)  
282, R 20 (1974)

GREEFF, K. und KÖHLER, E.

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Ein-  
fluß von Triamteren und Amilorid auf Herz, Kreis-  
lauf und Toxizität des Digoxins.

Arzneim. Forsch. 25, 1766-1769 (1975)

GRÜN,G.; FLECKENSTEIN,A.; WEDER,U.

Changes in coronary smooth muscle tone  
produced by Ca, cardiac glykosides and  
Ca-antagonistic compounds (verapamil, D 600,  
prenylamine etc.)

Pflügers Arch. ges. Physiol. (Suppl.) 347, R 1 (1974)

GRÜN,G. und WEDER,U.

Augmentation of coronary smooth muscle tone  
and sensitization to Ca by cardiac glycosides.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (Suppl.)  
282, R 28 (1974)

LÜDERITZ,B.; TIEDEMANN,W.; STEINBECK,G.

Elektrophysiologische Untersuchungen über die  
kardiale Wirkung von Amilorid.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1523 (1974)

LÜDERITZ,B.; NAUMANN D'ALNONCOURT,C.; THOMAS,E.;  
STEINBECK,G.

Elektrophysiologische Untersuchungen über  
kardiale Wirkungen von Diuretika.

Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 41, (1975)

SELLER,R.H.; BANACH,S.; NEFF,M.; NAMEY,T.; SWATZ,C.

The myocardial affects of diuretic drugs.

Circulation 43, (Suppl. 2) 223 (1971)

WEBER,D.J.

Intravenous triamterene in the treatment  
of acute digitalis intoxication.

Clin. Pharmacol. Therap. 13, 868 (1972)

## VII. LEBENSLÄUFE

Am 11. April 1950 wurde ich, Klaus von Poncet, als Sohn des Arztes Dr. Richard von Poncet und dessen Ehefrau Lisbeth, geb. Strobelt, in Berlin geboren.

Nach meiner Volksschulzeit von 1956 bis 1962 besuchte ich das Schiller-Gymnasium in Berlin bis zum Abitur im Februar 1969.

Zum Sommersemester 1969 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität in Berlin im Fach Betriebswirtschaft, zum Wintersemester 1971/72 an der Universität Lüttich im Fach Zahnmedizin, und zum Sommersemester 1972 wechselte ich zur Universität Düsseldorf, an der ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung nach dem 3. Fachsemester, die zahnärztliche Vorprüfung nach dem 6. Fachsemester und die zahnärztliche Prüfung am 22.7.1977 ablegte.

Seit dem 15.8.1977 bin ich als zahnärztlicher Assistent tätig.

Am 17. August 1947 wurde ich, Dieter Lipke, in Anklam/Mecklenburg als Sohn des Sonderschullehrers Hans Ullrich Lipke und seiner Ehefrau Elisabeth Lipke, geb. Henke, geboren.

Im Jahre 1954 wurde ich eingeschult und besuchte die dortige Grundschule bis 1959.

In diesem Jahre verließ meine Familie aus politischen Gründen die DDR.

Von 1960 bis 1968 besuchte ich das Städtische Gymnasium in Dinslaken; hier legte ich 1968 die Reifeprüfung ab. Anschließend absolvierte ich in einer Apotheke das pharmazeutische Praktikum und legte 1970 vor dem Prüfungsausschuß in Düsseldorf das pharmazeutische Vorexamen ab.

Nach Aufnahme des Studiums der Zahnmedizin an der Universität Düsseldorf legte ich 1972 die naturwissenschaftliche und 1974 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Im Jahre 1977 erlangte ich die Approbation als Zahnarzt.

Seit meiner Heirat mit der Apothekerin Barbara Lipke, geb. Hessling, wohne ich mit meiner Familie in Mülheim/Ruhr.









